

Найближчі та віддалені результати лікування хворих на ранній прихований сифіліс

Захаров С. В., Захаров В. К.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

За останні декілька десятиліть питома вага прихованого сифілісу залишається досить значною у загальній структурі захворюваності. Найбільший відсоток серореізистентності залишається саме після лікування цієї форми сифілісу. Метою цього дослідження є визначення найбільш ефективних методик лікування раннього прихованого сифілісу. При тривалості інфекції до 6 місяців, лікування бензатинбензилпеніциліном та водорозчинним пеніциліном було найбільш ефективним, тому перевагу необхідно віддати бензатинбензилпеніциліну, як найбільш зручному у застосуванні. При тривалості інфекції від 6 до 12 місяців найбільш ефективними були цефтріаксон та водорозчинний пеніцилін. При тривалості інфекції понад 1 рік перевагу, як найбільш ефективному, і слід віддати також цефтріаксону та водорозчинному пеніциліну.

Ключові слова: лікування, пеніцилін, ранній прихований сифіліс, цефтріаксон.

Сучасний етап лікування хворих на сифіліс почався 75 років тому, коли вперше для лікування цієї хвороби було застосовано пеніцилін; пеніцилін та його похідні стали найбільш ефективними препаратами для лікування сифілісу [1, 7].

Актуальність проблеми ефективного лікування хворих на ранній прихований сифіліс пояснюється значною питомою вагою цієї форми захворювання [2-5, 10, 13].

Зміни щодо методик лікування, які були внесені в практичну діяльність шкірно-венерологічних закладів наказами МОЗ України № 286 від 7.06.2004 р. та № 312 від 8.05.2009 р. повинні були привести до підвищення ефективності терапії хворих на ранній прихований сифіліс, оскільки препарати пеніциліну лишаються основними для цієї категорії хворих. Однак більш ніж 10-річний досвід лікування хворих на сифіліс за існуючими нормативними документами показав інше. Незважаючи на те, що курсові дози пеніциліну для лікування хворих на ранній прихований сифіліс суттєво збільшились та терміни лікування подовжились, головним «джерелом» серологічної резистентності є хворі на ранній прихований сифіліс [11, 12].

Одним з недоліків лікування водорозчинним пеніциліном є необхідність тривалого лікування в умовах стаціонару, що зменшує комплаєнтність терапії; при цьому не забезпечується потрібна проникність через гематоенцефалічний бар'єр і санація ліквору. Тому одним із препаратів групи резерву, який найбільш часто застосовується для лікування сифілісу, став цефтріаксон. На відміну від пеніциліну, він має досить високу трепонемочисність, добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр, має тривалий період виведення із організму, а тому застосовується 1 раз на добу [6].

За період з 2004 по 2014 рр. під нашим спостереженням знаходились 942 хворих на ранній

прихований сифіліс.

Головним критерієм включення була тривалість інфікування; до інших критеріїв вибору відносились:

- вік від 18 до 50 років;
 - лікування у повному обсязі;
 - подальше диспансерне спостереження згідно з нормативними документами МОЗ України.
- Критерії виключення:
- інші ІППП;
 - вірусні гепатити;
 - вагітність;
 - ХПСР;
 - реінфекція сифілісу;
 - алкоголізм, наркоманія;
 - вік до 18 років та понад 50 років.

За гендерним розподілом: жінок було 473, чоловіків – 369. Середній вік пацієнтів – 28 років.

Хворі на ранній прихований сифіліс були розподілені на три групи в залежності від терміну інфікування:

- 1 група – від 3 до 6 місяців;
- 2 група – від 6 до 12 місяців;
- 3 група – понад 12 місяців.

Методики лікування:

- 1 група:
 - 1) натрієва сіль бензилпеніциліну – 1 млн. од. 8 разів на добу протягом 16 діб;
 - 2) натрієва сіль пеніциліну G – по 1 млн. од. тричі на добу протягом 16 діб;
 - 3) прокаїн-пеніцилін G – 3 млн. од. 1 раз на добу протягом 16 діб;
 - 4) бензатин-бензилпеніцилін – 2,4 млн. од. 1 раз на тиждень, 3 ін'єкції;
 - 5) біцилін-5 – 1,5 млн. од. 1 раз на три доби, 7 ін'єкцій;
 - 6) цефтріаксон – 1 млн. од. 1 раз на добу протягом 15 діб;
- 2 група:
 - 1) натрієва сіль бензилпеніциліну – по 1

млн. од. 8 разів на добу протягом 21 доби;

2) натрієва сіль пеніциліну *G* – по 2 млн. од. тричі на добу протягом 21 доби;

3) прокаїн-пеніцилін *G* – по 3 млн. од. 1 раз на добу протягом 21 доби;

4) пеніцилін *G* – по 2 млн. од. тричі на добу; з другого дня: бензатин-бензилпеніцилін – по 2,4 млн. од. 1 раз на тиждень, 4 ін'єкції;

5) перший день: новокаїнова сіль пеніциліну – по 1,2 млн. од. двічі на добу; з другого дня: біцилін-5 – двічі на тиждень протягом 4 тижнів;

6) цефтріаксон – по 1 млн. од. 1 раз на добу протягом 20 діб;

- 3 група:

1) натрієва сіль бензилпеніциліну – по 1 млн. од. 8 разів на добу протягом 18 діб, 2 курси з інтервалом 1 місяць;

2) пеніцилін *G* – по 2 млн. од. двічі на добу, протягом 14 діб, 2 курси з інтервалом 1 місяць;

3) прокаїн-пеніцилін *G* – по 3 млн. од. 1 раз на добу протягом 18 діб, 2 курси з інтервалом 1 місяць;

4) цефтріаксон – по 1 млн. од. 1 раз на добу 20 діб.

Серологічний контроль проводили із застосуванням РЗК, РІБТ, РІФ, ІФА, РПГА згідно з наказами МОЗ України [8, 9]. Оцінка ефективності проведеного лікування проводилась на підставі вище наведених методів дослідження. Статистичну обробку результатів, отриманих під час дослідження, проведено з використанням загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу на персональному комп'ютері за допомогою програм *Statistica 6,0 (Stat. Soft, USA) Microsoft Excel*.

Результати та їх обговорення.

У 1 групі хворих на ранній прихований сифіліс з терміном інфікування до 6 місяців, яких лікували натрієвою сіллю бензилпеніциліну та пеніциліном *G*, динаміка негатиції РЗК була такою:

- через три місяці негатиція відбулася у 8 % пацієнтів;

- через 6 місяців – у 42,5 %;

- через 9 місяців – у 79,5 %;

- через 12 місяців – у 89,5 %;

- через 18 місяців – у 100 %.

У пацієнтів цієї групи, при лікуванні яких застосовували пролонговані пеніциліни, динаміка негатиції РЗК була такою:

- через 3 місяці негатиція РЗК відбулася у 14 % пацієнтів;

- через 6 місяців – ще у 40 %;

- через 9 місяців – ще у 20 %;

- через 12 місяців – ще у 6 %;

- через 18 місяців загальний відсоток негатиції РЗК становив 93,5 %;

уповільнення негатиції РЗК спостерігалось у 2 % пацієнтів.

У групі хворих, при лікуванні яких застосовували цефтріаксон, динаміка негатиції РЗК була такою:

- через 3 місяці негатиція відбулася у 22 % пацієнтів;

- через 6 місяців – у 51 %;

- через 9 місяців – у 77 %;

- через 12 місяців – у 97 %;

- через 18 місяців загальний відсоток негатиції РЗК становив 100 %.

За середніми термінами, негатиція РЗК була такою:

- при лікуванні водорозчинним пеніциліном – 5,7 місяця;

- при лікуванні пролонгованими пеніцилінами – 6,3 місяця;

- при лікуванні цефтріаксоном – 3,9 місяця.

У 2 групі хворих на ранній прихований сифіліс з терміном інфікування від 6 до 12 місяців динаміка негатиції РЗК була такою:

- при лікуванні водорозчинним пеніциліном відсоток негатиції РЗК становив:

1) через 3 місяці – 10 %;

2) через 6 місяців – 30 %;

3) через 9 місяців – 72 %;

4) через 12 місяців – 82 %;

5) через 18 місяців загальний відсоток негатиції РЗК становив 90 %;

- при застосуванні пролонгованих пеніцилінів негатиція РЗК відбулася:

1) через 3 місяці після лікування – у 3,5 % хворих;

2) через 6 місяців – у 17,2 %;

3) через 9 місяців – ще у 29,1 %;

4) через 12 місяців – ще у 13 %;

5) через 18 місяців – ще у 20 %;

уповільнення негатиції РЗК спостерігалось у 3,2 % хворих.

- при лікуванні цефтріаксоном негатиція РЗК відбулася:

1) через 3 місяці після лікування – у 10 % хворих;

2) через 6 місяців – у 25 %;

3) через 9 місяців – ще у 34,7 %;

4) через 12 місяців – ще у 20 %;

5) через 18 місяців – ще у 9 %.

За середніми строками у цій групі негатиція РЗК наставала у такі терміни:

- при лікуванні водорозчинним пеніциліном – 9,2 місяця;

- при лікуванні пролонгованим пеніциліном – 11,5 місяця;

- при лікуванні цефтріаксоном – 8 місяців.

У 3 групі хворих на ранній прихований сифіліс з терміном інфікування від 12 до 24 місяців негатиція РЗК наставала у такі терміни:

- при лікуванні водорозчинним пеніциліном:

- 1) через 3 місяці негативація РЗК не відбулась у жодного пацієнта;
- 2) через 6 місяців негативація РЗК відбулась у 7,1 % пацієнтів;
- 3) через 9 місяців – ще у 15,6 %;
- 4) через 12 місяців – у 52,4 %;
- 5) через 18 місяців – ще у 13,4 %;
- при лікуванні пролонгованими пеніцилінами:
 - 1) через 3 місяці негативація РЗК не відбулась у жодного пацієнта;
 - 2) через 6 місяців негативація РЗК відбулась у 7,5 % пацієнтів;
 - 3) через 9 місяців ще у 18 %;
 - 4) через 12 місяців – ще у 45 %;
 - 5) через 18 місяців – ще у 20 %;
- майже 15 % пацієнтів потребували подальшого спостереження або призначення додаткового лікування.
- при лікуванні цефтріаксоном:
 - 1) через 3 місяці негативації РЗК не відбулося у жодного пацієнта;
 - 2) через 6 місяців негативація РЗК відбулась у 10,3 % пацієнтів;
 - 3) через 9 місяців – ще у 37 %;
 - 4) через 12 місяців – ще у 50 %;
- у підсумку через 18 місяців негативація РЗК відбулася у 99,2 % пацієнтів.
- За середніми термінами у цій групі хворих на ранній прихований сифіліс, яким не призначали імуномодельючі препарати, негативація РЗК була такою:
 - при лікуванні водорозчинним пеніциліном – 11,8 місяця;
 - при лікуванні пролонгованими пеніцилінами – 14,2 місяця;
 - при лікуванні цефтріаксоном – 9,9 місяця.
- У випадках, коли хворим на ранній прихований сифіліс призначали імуномодельючі препарати, середні строки негативації були такими:
 - при лікуванні водорозчинним пеніциліном – 10,5 місяця;
 - при лікуванні пролонгованими пеніцилінами – 12,8 місяця;

- при лікуванні цефтріаксоном – 9,4 місяця.

Показники трепонемних реакцій підтверджували результати лікування, які оцінювали за допомогою нетрепонемних тестів (РЗК) та доповнювали ці результати лікування у хворих на ранній прихований сифіліс.

У 1 групі хворих з тривалістю інфікування до 6 місяців, яких лікували препаратами групи пеніциліну, РІБТ через 12 місяців була негативною у 35,7 % хворих, через 18 місяців – у 85 %. Достовірних розбіжностей як у термінах негативації, так і у відсотку негативації РІБТ у залежності від того чи іншого препарату пеніцилінового ряду нами не встановлено. При застосуванні цефтріаксону РІБТ була негативною через 12 місяців у 47,3 %, а через 18 місяців – у 96,7 % пацієнтів ($p > 0,05$).

Негативація ІФА у цій групі хворих через 18 місяців відбулася у 42,3 %, негативація РІФ через 12 місяців спостерігалась у 55,8 %, а через 18 місяців – у 63,2 % пацієнтів. Достовірних розбіжностей як у термінах негативації РІПА, ІФА та РІФ у залежності від того чи іншого препарату пеніцилінового ряду нами не було встановлено ($p < 0,05$). Достовірні розбіжності у строках та відсотку негативації спостерігались тільки у хворих, яких лікували водорозчинним пеніциліном, у порівнянні з пролонгованими препаратами пеніциліну ($p > 0,05$), бо при лікуванні водорозчинним пеніциліном негативація трепонемних тестів наставала раніше і у більшого відсотка хворих.

При застосуванні цефтріаксону у 2 групі хворих у порівнянні з тими, які лікували препаратами групи пеніциліну, негативація трепонемних реакцій відбулася раніше ($p > 0,05$) і у більшого відсотка хворих ($p > 0,05$).

У 3 групі хворих з тривалістю інфікування понад 1 рік, для лікування яких застосовувались препарати групи пеніциліну, динаміка негативації трепонемних тестів була такою:

- РІПА стала негативною у 75,5 % ($p > 0,05$);
- ІФА стала негативною у 65,7 % ($p > 0,05$).

Висновки

1. Порівнюючи результати лікування хворих на ранній прихований сифіліс з різними термінами інфікування, видно, що в усіх групах спостережуваних хворих відсоток несприятливих результатів лікування збільшується в залежності від терміну інфікування та має від нього пряму залежність, а саме: подовження строків негативації РЗК і збільшення кількості несприятливих результатів лікування у залежності від збільшення термінів інфікування.

2. При порівняльному аналізі результатів лікування хворих на ранній прихований сифіліс водорозчинними препаратами пеніциліну і дюрантними препаратами встановлено, що при тривалості ін-

фекції до 6 місяців вони рівноцінні. При тривалості інфекції понад 12 місяців результати лікування достовірно кращі у хворих, яких лікували цефтріаксоном та водорозчинним пеніциліном. При тривалості інфікування від 6 до 12 місяців найкращих результатів вдалося досягти при лікуванні хворих водорозчинним пеніциліном та цефтріаксоном.

3. Враховуючи результати дослідження, для хворих на ранній прихований сифіліс з терміном інфікування до 6 місяців препаратом вибору є бензатинбензилпеніцилін. Для хворих з тривалістю інфекції понад 12 місяців препаратами вибору можуть бути цефтріаксон або водорозчинний пеніцилін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Захаров С. В., Захаров В. К. Оценка эффективности лечения раннего скрытого сифилиса. Дерматовенерология и эстетическая медицина (Узбекистан). 2015. С. 16.
2. Захаров С. В. Діагностичні можливості не-трепонемних і трепонемних реакцій при ранніх формах сифілісу. Медичні перспективи. 2017. Т. XXII, № 4. С. 93 – 97.
3. Захаров С. В., Захаров В. К. Серологічна резистентність після лікування сифілісу: сучасний стан проблеми та можливі шляхи вирішення. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. 2016. № 1-4. С. 220 – 227.
4. Игнатьева И. Г. Частота развития серорезистентности в зависимости от стадии заболевания и методики лечения. Актуальные вопросы дерматовенерологии. Юбил. научн.-практ. конф. (сб. научн. работ). Омел., 2001. С. 66 – 67.
5. Ковальова Л. М., Ковтун Л. О., Слободенко Я. І. Деякі соціально-епідеміологічні аспекти у хворих на сифіліс у Одеському регіоні. УЖДВК. 2017. № 4 (67). С. 111 – 112.
6. Ломакина Е. А. Оценка эффективности цефтриаксона в комплексном лечении серорезистентного сифилиса : Автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.00.11. Москва, Рос. гос. мед. ун-т МЗ РСФСР. М., 2002. 22 с.
7. Мавров Г. И., Каменев В. И., МIRONЮК В. И. Амбулаторное лечение больных ранним сифилисом дюранными пенициллинами в сочетании с доксициклином. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2016. № 1-4. С. 214 – 219.
8. Наказ МОЗ України № 286 від 07.06.2004 р «Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України».
9. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання».
10. Радионова Д. В. Серорезистентность после лечения сифилиса и некоторые причины ее возникновения. УЖДВК. 2014. № 1 (52). С. 7 – 14.
11. Чеботарева Н. В. Фармакоэпидемиологическое и фармакологическое обоснование алгоритма лечения больных ранними формами сифилиса и диспансеризации : Метод. рекоменд. Ставрополь, 2007. 16 с.
12. Чеботарев В. В. Сифилис. Ставрополь, 2010. 443 с.
13. Щербак Ю. В. Заболеваемость сифилисом в Украине. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2009. № 1. С. 82 – 85.

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАННИМ СКРЫТЫМ СИФИЛИСОМ

Захаров С. В., Захаров В. К.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

За последние несколько десятилетий удельный вес скрытого сифилиса остается достаточно высоким в общей структуре заболеваемости. Наибольший процент серорезистентности остается именно после лечения этой формы сифилиса. Целью настоящего исследования является определение наиболее эффективных методик лечения раннего скрытого сифилиса. При длительности инфекции до 6 месяцев лечение бензатилбензилпенициллином и водорастворимым пенициллином было наиболее эффективным, поэтому предпочтение необходимо отдать бензатилбензилпенициллину, как более удобному в применении препарату. При длительности инфекции от 6 до 12 месяцев наиболее эффективными были цефтриаксон и водорастворимый пенициллин. При длительности инфекции более одного года преимущество, как наиболее эффективному, следует отдать также цефтриаксону и водорастворимому пенициллину.

Ключевые слова: лечение, пенициллин, ранний скрытый сифилис, цефтриаксон.

THE IMMEDIATE AND ULTIMATE RESULTS OF TREATING PATIENTS WITH EARLY LATENT SYPHILIS

Zakharov S. V., Zakharov V. K.

“Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health Care of Ukraine” SI

Over the past few decades, the proportion of latent syphilis remains quite high in the overall pattern of morbidity. The greatest percentage of failures after treatment of this form of syphilis is a known fact. The purpose of this study is to determine the most effective methods of treating this form of syphilis. With duration of the infection up to 6 months, treatment with benzathylpenicillin and water-soluble penicillin has been most effective, so benzathylpenicillin should be given preference as a more convenient drug. With duration of the infection from 6 to 12 months, ceftriaxone and penicillin water-soluble have been most effective. If duration of the infection is more than a year, the advantage should also be given to ceftriaxone and water-soluble penicillin as the most effective drug.

Keywords: ceftriaxone, early latent syphilis, penicillin, treatment.

Захаров Сергей Вячеславович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия».

Захаров Вячеслав Константинович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия».
zakhar.-s@iru